

**Michał Florczyk¹, Anna Stawecka-Pawelczyk¹, Marcin Kurzyna¹, Anna Fijałkowska¹,
Janusz Burakowski², Joanna Żyłkowska¹, Monika Szturmowicz¹, Liliana Wawrzyńska¹,
Witold Tomkowski², Adam Torbicki¹**

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. A. Torbicki

²Oddział Intensywnej Opieki Kardiologiczno-Pneumonologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. W. Tomkowski

Nietypowa przyczyna zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca u 21-letniej pacjentki z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym — opis przypadku

Unusual cause of right heart failure decompensation in 21-years old patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension — a case report

Abstract

The authors describe a case of 21-years old woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension with atypical clinical consequences of massive internal bleeding. Despite significant hypovolemia clinical and laboratory presentation was one of RV failure with dilatation of right heart ventricle and increased plasma level of markers of myocardial stretch and injury (NT-proBNP and troponin, respectively). This is attributed to impaired right ventricular coronary perfusion and hypoxia. Intensive treatment restored baseline RV conditions and at 15 months follow-up no persistent right heart impairment was observed. This case demonstrates that bleeding should be also considered in differential diagnosis of exacerbation of right ventricular failure in patients with pulmonary arterial hypertension.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, right heart failure decompensation, troponin

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 95–99

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 21-letniej pacjentki z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, u której doszło do zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca z podwyższonym stężeniem troponiny T w przebiegu masywnego krwawienia do jamy brzusznej. Krwotok był spowodowany pęknięciem torbieli jajnika w trakcie terapii doustnym antykoagulantem z podwyższonym INR (5,14). U pacjentki, przyjętej z objawami wstrząsu, stwierdzono również cechy zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca w obrazie echokardiograficznym i podwyższenie stężenia NT-proBNP. W opisywanym przypadku zmniejszenie perfuzji wieńcowej i hipoksja tkankowa, pogłębiona utratą krwi i nośnika tlenowego, prawdopodobnie doprowadziły do uszkodzenia prawej komory serca i uwolnienia troponiny T z kardiomiocytów. Po podaniu dożylnym witaminy K, krystaloidów oraz przetoczeniu krwi uzyskano stabilizację stanu chorej oraz powrót wartości biomarkerów do poziomu sprzed zaostrzenia. Po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego nie obserwowano nawrotu krwawienia. W wykonanym po 15 miesiącach badaniu hemodynamicznym nie stwierdzono trwałego upośledzenia funkcji prawej komory serca.

Słowa kluczowe: idiopatyczne nadciśnienie płucne, zaostrzenie prawokomorowej niewydolności serca, troponina

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 95–99

Adres do korespondencji: Michał Florczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (022) 431 21 14, faks: (022) 431 24 14, e-mail: michal_florczyk@poczta.wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 22.12.2006 r.

Copyright © 2007 Via Medica

ISSN 0867–7077

Wstęp

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) obejmuje choroby, w przebiegu których dochodzi do niekontrolowanej proliferacji śródbłonna i przebudowy ściany naczyniowej w przedkapilarnej części łożyska płucnego [1]. Prowadzi to do stałego wzrostu naczyniowego oporu płucnego i w konsekwencji do rozwoju niewydolności prawej komory serca, zespołu „niskiego rzutu” i zgonu. Według obowiązującej klasyfikacji do grupy chorób z kręgu TNP zalicza się idiopatyczne nadciśnienie płucne, nazywane dawniej pierwotnym, oraz nadciśnienie płucne związane między innymi z układowymi chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi przeciekowymi wadami serca, nadciśnieniem wrotnym i infekcją wirusem HIV [2].

W latach 80. w Stanach Zjednoczonych na podstawie danych Rejestru Narodowego Instytutu Zdrowia [3] zapadalność na pierwotne nadciśnienie płucne określono jako 1–2 przypadki/1 mln mieszkańców. W latach 2002–2003 w Narodowym Rejestrze Francji stwierdzono, że roczna zapadalność na TNP wynosi 2,4 przypadki/1 mln mieszkańców [4]. W celowanym leczeniu chorych z TNP stosuje się obecnie dożylną prostacyklinę oraz jej analogi o różnej drodze podawania, doustne leki z grupy antagonistów receptora endotelinowego oraz sildenafil. Coraz częściej próbuje się łączyć leki z poszczególnych grup [5]. W Polsce jeszcze nie jest to leczenie powszechnie stosowane z powodu wysokich kosztów leków i braku refundacji.

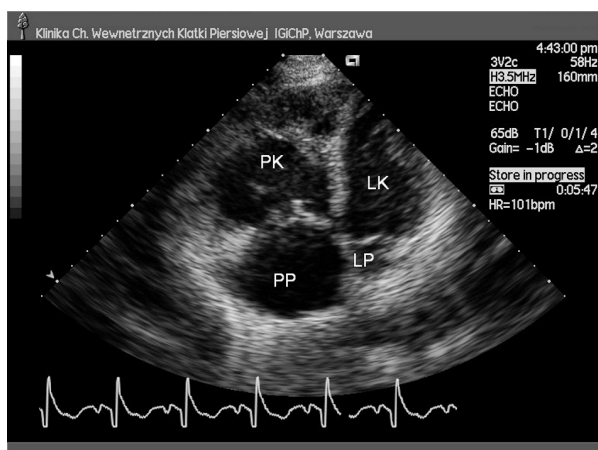
Autorzy pracy przedstawiają przypadek pacjentki z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, leczonej blokerem receptora endotelinowego (sitaksentan), u której doszło do nagłej dekomensacji prawokomorowej niewydolności serca przebiegającej ze wstrząsem.

Opis przypadku

21-letnia pacjentka, wcześniej zdrowa, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu narastającego od kilku miesięcy ograniczenia tolerancji wysiłku, duszności wysiłkowej oraz występujących od kilku tygodni obrzęków kończyn dolnych wokół kostek. W wykonanym badaniu echokardiograficznym potwierdzono obecność podwyższonego ciśnienia w tętnicy płucnej. Przeprowadzona w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc diagnostyka różnicowa wykluczyła schorzenia, w przebiegu których mogło dojść do rozwoju nadciśnienia płucnego, w związku z czym ustalono rozpoznanie idiopatycznego TNP. W trakcie badania hemodynamicznego potwierdzono ciężkie nadciśnienie płucne

z ciśnieniem w tętnicy płucnej wynoszącym 101/49/69 mm Hg (skurczowe/rozkurczowe/średnie), ze wskaźnikiem sercowym 2,76 l/min/m², średnim ciśnieniem w prawym przedsionku 4 mm Hg i 55% saturacją mieszaną krwi żyłnej. Wyliczony opór naczyń płucnych był znacznie podwyższony (15,4 j. Wooda). Wykonano test oceniający reaktywność naczyń płucnych na wziewnie podawany tlenek azotu. Wynik testu był negatywny. W owym czasie pacjentka znajdowała się w II klasie zmodyfikowanej klasyfikacji czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), z dystansem 420 m pokonywanym w czasie 6-minutowego testu marszowego. W surowicy nie wykryto obecności troponiny T ocenianej za pomocą ultraczułego testu (cTnT, Elecsys, Roche Diagnostics), natomiast umiarkowanie podwyższone stężenie *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) wynosiło 990,9 pg/ml (Elecsys proBNP immunoassay, Roche Diagnostics, norma do 125 pg/ml — dane producenta). W rutynowym postępowaniu zastosowano doustny antykoagulant. Ze względu na negatywny wynik testu z tlenkiem azotu nie wdrażano do terapii blokerów kanału wapniowego. Zastosowano natomiast leczenie antagonistą receptora dla endoteliny — sitaksentanem (100 mg/d.). Tolerancja terapii sitaksentanem była dobra, a stan kliniczny chorej się poprawił i był stabilny. Jednak po 5 miesiącach wystąpiły trudności i bolesność podczas oddawania moczu, z towarzyszącymi bólami podbrzusza, biegunką, wzrostem temperatury ciała do 38,2°C oraz następowym skąpomoczem. W kolejnej dobie chora zaobserwowała nasilenie duszności, znaczne osłabienie (do objawów niewydolności serca w IV klasie wg NYHA), pojawiły się bóle zamostkowe w trakcie niewielkiego wysiłku oraz kilkakrotnie doszło do omdlenia. Lekarz rodzinny zalecił furagin oraz drotawerynę, uzyskując niewielką poprawę w zakresie objawów brzusznych. Ze względu na ciężki stan ogólny pacjentka została przyjęta do Kliniki.

Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym ciężkim, zwracała uwagę bladeść powłok skórnych i śluzówek, tachykardia, obniżone do 85/50 mm Hg ciśnienie tętnicze oraz tachypnoe. W wykonanych badaniach laboratoryjnych obserwowano znaczną hipoksemię (pO₂ 36 mm Hg), ale w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie wykazano zmian w miąższu płuc. W EKG obserwowano nasilenie objawów przeciążenia prawej komory serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono nasilenie objawów niewydolności prawej komory w postaci powiększenia jamy prawej komory i prawego przedsionka, poszerzenia żyły głównej dolnej (ryc. 1). Towarzyszyło temu znaczne podwyższenie stęże-



Rycina 1. Badanie echokardiograficzne przez ścianę klatki piersiowej. Zapis z okresu zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca. Znacznie powiększona i przerośnięta jama prawej komory serca (PK), duży prawy przedsionek (PP), z objawami ucisku jam lewego serca (LK, LP). Nie stwierdzono obecności płynu w jamie osierdzia

Figure 1. Echocardiography at the time of aggravation of right heart failure. Signs of overload and hypertrophy of right ventricle with compression of left ventricle. No signs of pericardium effusion

nia NT-proBNP powyżej 10 000 pg/ml. Po raz pierwszy odnotowano też obecność troponiny T w surowicy (0,95 ng/ml). Jednocześnie stwierdzono istotną niedokrwistość normocytarną (liczba krwinek czerwonych — 1,97 mln, Hgb — 6,02 g/dl, Htc — 17%, retikulocytoza — 24 promile) oraz podwyższony INR do wartości 5,14. Wyniki badania moczu nie wskazywały na infekcję układu moczowego. Stężenie i klirens kreatyniny były prawidłowe.

Ze względu na dolegliwości ze strony jamy brzusznej wykonano badanie ultrasonograficzne narządów jamy brzusznej i miednicy mniejszej. Stwierdzono dużą ilość płynu w jamie otrzewnowej i zatoce Douglasa, z obecnością elementów morfotycznych sugerujących krwawienie do jamy otrzewnowej. Rozpoznano masywne krwawienie do jamy brzusznej o nieustalonym punkcie wyjścia. Przetaczano krystaloidy, masę erytrocytarną, odstawiło leczenie doustnym antykoagulantem oraz podano dożylnie 10 mg witaminy K. W trakcie dalszej diagnostyki, na podstawie ujemnych wyników testów ciążowych z krwi i moczu, wykluczono możliwość pęknięcia ciąży pozamacicznej. Na podstawie badania tomografii komputerowej jamy brzusznej i ultrasonograficznego badania przezpochwowego ustalono, że przyczyną krwawienia do jamy brzusznej było pęknięcie torbieli jajnika lewego.

W trakcie leczenia zachowawczego stan chorej stopniowo się poprawiał, obserwowano powrót

stężeń NT-proBNP (369 pg/ml) do wartości sprzed zaostrzenia niewydolności serca oraz spadek stężenia troponiny T w surowicy, a w dalszym etapie jej całkowity zanik. Obraz EKG był porównywalny z zapisami sprzed epizodu dekomensacji. Po kilkunastu dniach chora opuściła szpital w dobrym stanie ogólnym. Nie kontynuowano leczenia przeciwkrzepliwego. W ciągu dalszej, 2-letniej obserwacji pacjentka pozostawała w II klasie czynnościowej, nie obserwowano nawrotów krwawienia. W kontrolnym cewnikowaniu serca, wykonanym po 20 miesiącach terapii, stwierdzono stabilne wartości wskaźników hemodynamicznych krążenia płucnego bez objawów pogorszenia funkcji prawej komory.

Omówienie

Jednym z kanonów postępowania w idiopatycznym TNP jest prowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego [5]. Idiopatyczne TNP nie jest chorobą pierwotnie zależną od tworzenia się skrzepin, a leczenie przeciwkrzepliwie jest formą profilaktyki lokalnego wykrzepiania krwi w zmienionych chorobowo naczyniach płucnych. Może ono być prowadzone mniej intensywnie (docelowy INR w zakresie 1,7–2,5) niż w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej oraz powinno być przerwane w razie wystąpienia powikłań krwotocznych. W opisywanym przypadku krwawienie było spowodowane nadmiernym działaniem acenokumaruolu, manifestującym się znacznym wzrostem INR, w trakcie którego doszło do pęknięcia torbieli jajnika, z towarzyszącymi objawami brzuszными oraz biegunką.

U opisywanej chorej z ciężkim nadciśnieniem płucnym załamanie hemodynamiczne, pierwotnie spowodowane zapewne masywnym krwawieniem, ewoluowało w nieoczekiwanym kierunku. Pomimo nagłej utraty krwi, zamiast cech hipowolemii doszło do zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca, która manifestowała się stwierdzanym w badaniu echokardiograficznym wzrostem ciśnienia w prawym przedsionku i wzrostem stężenia NT-proBNP. Jednoczesne obniżenie stężenia hemoglobiny — podstawowego nośnika tlenu — oraz spadek ciśnienia systemowego spowodowały obniżenie perfuzji wieńcowej prawej komory i zmniejszenie tkankowego transportu tlenu. W efekcie doszło do martwicy komórek mięśnia sercowego i przejściowego uwolnienia do surowicy troponiny, która jest czułym i swoistym markerem martwicy miocytów serca. Najczęściej wzrost stężenia troponin sercowych jest efektem zaburzeń przepływu w obrębie tętnic wieńcowych. W literaturze oprócz

ostrzych zespołów wieńcowych opisano ponad 20 jednostek chorobowych, w przebiegu których obserwowano pojawienie się troponin sercowych w surowicy [6, 7]. Wymienia się wśród nich między innymi niewydolność serca (zarówno ostrą, jak i przewlekłą), zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego, przewlekłą niewydolność nerek, zatorowość płucną, przewlekłe nadciśnienie płucne, niedokrwistość, udar bądź krwawkę mózgu [8], sepsę, zapalenie naczyń, amyloidozę, sarkoidozę czy zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [9]. W przeważającej części przypadków jest to wynik toksycznego uszkodzenia lub niedotlenienia mięśnia sercowego u chorych z prawidłowym obrazem naczyń wieńcowych w koronarografii. Spośród wymienionych chorób uwalnianie troponin sercowych ma najważniejsze znaczenie w diagnostyce i prognozowaniu ostrych incydentów wieńcowych. U niektórych pacjentów w przebiegu idiopatycznego TNP obserwuje się przewlekłe „sączenie” troponiny wykrywanej metodą ultraczułą (próg detekcji jest 10-krotnie niższy niż w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych), co wiąże się ze złym rokowaniem w tej grupie chorych [10]. Stwierdzenie obecności troponiny w surowicy pacjenta z nadciśnieniem płucnym świadczy zapewne o powolnej degradacji elementów kurczliwych mięśnia prawej komory serca. Podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych — mózgowego (BNP, *brain natriuretic peptide*) [11] i NT-proBNP [12, 13] — świadczy o niekorzystnym rokowaniu, również w populacji pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc [14]. Wyjątkowo niepomyślny przebieg sugeruje natomiast utrzymywanie się podwyższonych wartości peptydów natriuretycznych w czasie leczenia [12, 15]. Prognostyczne znaczenie wykrycia troponiny oraz podwyższonych wartości peptydów natriuretycznych udowodniono również u chorych z lewokomorową niewydolnością serca [16, 17] i ostrą zatorowością płucną [18].

Podwyższone stężenie biomarkerów w opisywanej przez autorów sytuacji klinicznej należy uznać za sygnał zagrożenia destabilizacją chorego i niekorzystnym rokowaniem. Intensywne leczenie, w tym przetoczenie krwi i zneutralizowanie działania acenokumarolu za pomocą witaminy K, ustabilizowało stan chorej i spowodowało powrót wartości NT-proBNP do poziomu stwierdzanego przed dekompenzacją oraz całkowity zanik troponiny T w surowicy. Zaostrzenie niewydolności serca przebiegające z podwyższonymi wartościami troponiny wymaga pilnego znalezienia jej przyczyny. Biorąc pod uwagę wiek pacjentki oraz brak czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, ostry zespół wieńcowy był mało prawdopodobny,

choć obraz elektrokardiograficzny i obecna w surowicy troponina T mogłyby na to wskazywać. Wynik badania echokardiograficznego, w którym nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości lewej komory, a powiększenie i rozstrzeń prawej komory, pozwolił odstąpić od koronarografii. Obraz echokardiograficzny z nasileniem objawów przeciążenia prawej komory bardziej sugerował nakładający się na przewlekłe nadciśnienie płucne epizod ostrej zatorowości płucnej. Niemniej leczenie przeciwzakrzepowe acenokumarolem, zwłaszcza przebiegające z INR przekraczającym zakres wartości terapeutycznych, redukuje ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Potwierdzenie wysokiego INR i niedokrwistość nakazują w trybie pilnym poszukiwania powikłań krwotocznych.

Wśród przyczyn nadmiernie podwyższonego INR należy również brać pod uwagę interakcje lekowe, zwłaszcza pomiędzy acenokumarolem i sitaksentanem. Sitaksentan jest selektywnym antagonistą receptora A dla endoteliny (ERAs, *endothelin receptor antagonists*). Do tej grupy leków zalicza się również bozentan (niewybiórczy bloker zarówno receptora A, jak i B dla endoteliny) i ambrisentan. Sitaksentan jest lekiem stosowanym doustnie, raz na dobę, korygującym działanie nadmiaru endoteliny, która jest silną substancją naczyniokurczącą oraz mitogenną. Nadmiar endoteliny jest jedną z postulowanych przyczyn zmian naczyniowych obserwowanych w idiopatycznym TNP, a jej wysokie stężenie koreluje z ciężkim przebiegiem choroby. W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 16 tygodni [19–21] udowodniono skuteczność wszystkich ERAs w zakresie poprawy wydolności fizycznej mierzonej dystansem przebyłym w czasie 6-minutowego testu marszu oraz klasy czynnościowej niewydolności serca. W przypadku bozentanu [22, 23] i sitaksentanu (informacje producenta) istnieją pozytywne dane dotyczące poprawy rokowania w 12-miesięcznej obserwacji. Ze względu na swój metabolizm przez układ cytochromu P450 i hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C9 sitaksentan wchodzi w interakcję z innymi lekami, zwiększając aktywność leków metabolizowanych przez CYP2C9, do których należą między innymi sildenafil, statyny, cyklosporyna A, leki stosowane w hormonalnej antykoncepcji oraz acenokumarol. Acenokumarol wymaga redukcji dawki o 80%, w sytuacji gdy jest stosowany łącznie z sitaksentanem. W opisywanym przypadku pacjentka przyjmowała doustny antykoagulant i sitaksentan od 5 miesięcy. Po redukcji

dawki acenokumarolu w pierwszych dniach leczenia uzyskano stabilny INR, tak więc do jego nadmiernego podwyższenia musiały doprowadzić inne czynniki — być może związane z biegunką, która wystąpiła w okresie poprzedzającym hospitalizację.

Podsumowanie

Powyższy przypadek przedstawia nietypowy przebieg powikłań leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentki z przewlekłym nadciśnieniem płucnym. W takiej sytuacji wstrząs wywołany krwawieniem może paradoksalnie przebiegać z równoczesnym nasileniem się prawokomorowej niewydolności serca, jego rozstrzenię i podwyższonym poziomem biomarkerów. Szybkie przywrócenie objętości krwi krążącej oraz właściwego poziomu nośnika tlenowego może odwrócić kierunek biegu zdarzeń i — zapewne poprzez poprawę perfuzji wieńcowej — uchronić przed trwałym uszkodzeniem prawej komory serca. W opisywanym przypadku poważne powikłanie krwotoczne nie przełożyło się na niekorzystne rokowanie odległe.

Piśmiennictwo

- Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. i wsp. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (supl. S): 13S–24S.
- Galie N., Torbicki A., Barst R. i wsp. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. i wsp. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343–349.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. i wsp. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1023–1030.
- Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S. i wsp. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (supl. S): 35S–62S.
- Roongsritong C., Warraich I., Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004; 125: 1877–1884.
- Mahajan N., Mehta Y., Rose M. i wsp. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 442–449.
- Di Angelantonio E., Fiorelli M., Toni D. i wsp. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 76–81.
- Baillard C., Boussarsar M., Fosse J.P. i wsp. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 584–589.
- Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. i wsp. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–848.
- Nagaya N., Nishikimi T., Okano Y. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 202–208.
- Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. i wsp. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–1321.
- Andreassen A.K., Wergeland R., Simonsen S. i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 525–529.
- Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. i wsp. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
- Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
- Hudson M.P., O'Connor C.M., Gattis W.A. i wsp. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am. Heart J.* 2004; 147: 546–552.
- Del Carlo C.H., O'Connor C.M. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1999; 138: 646–653.
- Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 649–653.
- Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. i wsp. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 896–903.
- Barst R.J., Langleben D., Badesch D. i wsp. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2049–2056.
- Galie N., Badesch D., Oudiz R. i wsp. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 529–535.
- McLaughlin V.V. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (supl. 3): 10–15.
- Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. i wsp. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025–1030.